

Метаболический синдром

2

МАРКЕРЫ, ОПИСАННЫЕ В I ТОМЕ КАТАЛОГА

Аполипротеин А / Аполипротеины (Апо-А-I, Апо-В) / Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI) / Белок Агоути / Белок, стимулирующий окисление жирных кислот (ASP) / Висфатин / Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) / Грелин / Лептин / Липополисахарид-связывающий белок (LBP) / Окисленные липопротеины низкой плотности (Oxidized LDL, oLDL) / Пептид PYY3-36 / Растворимый рецептор лептина (LSR) / Резистин / Ретинол-связывающий белок-4 (RBP4) / Фактор некроза опухолей-альфа (TNF-α) / Фетуин-А (AHSG)

сокращения раздела:

АД – артериальное давление
АС – атеросклероз
ГИ – гиперинсулинемия
ЖК – жирные кислоты
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МС – метаболический синдром
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СД – сахарный диабет
ВМІ – индекс массы тела
ХС – холестерин
ІІ – интерлейкин
TNF-A – фактор некроза опухолей-альфа

Метаболический синдром (МС) в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено, в первую очередь, широким распространением данного симптомокомплекса в популяции – до 20%. Диагностика метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению таких болезней как сахарный диабет (СД) 2 типа и атеросклероз (АС), являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности.

Согласно современным представлениям **МС – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит первичная инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная системная гиперинсулинемия.**

С 2003 г. в России (как и во многих других европейских странах) по инициативе Всероссийского научного общества кардиологов для диагностики метаболического синдрома приняты Рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США. Согласно этим рекомендациям, МС можно предположить у пациента при наличии трех из указанных симптомов или более:

- абдоминальный тип ожирения по показателю объем талии более 89 см для женщин и более 102 см для мужчин,
- уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л,
- уровень триглицеридов более 1,69 ммоль/л,
- снижение уровня ХС ЛПВП менее 1,29 ммоль/л для женщин и менее 1,04 ммоль/л для мужчин,
- уровень АД более 135/85 мм рт.ст.

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играют абдоминальная жировая ткань, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы. Механизмы развития ожирения полностью не выяснены, однако

известно, что оно является результатом активации двух основных процессов: увеличения объема жировых клеток вследствие накопления в них липидов без возрастания количества адипоцитов и усиленного образования жировых клеток из их предшественников – проадипоцитов. Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе и ИР. Факторы (адипокины), секретируемые жировой тканью, либо усиливают, либо ингибируют чувствительность клеток к инсулину (см. табл. и рис.).

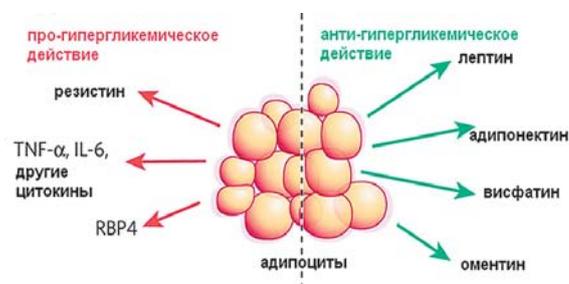
Метаболизм липидов при ожирении



Маркер МС	Характеристика	Маркер МС	Характеристика
ЛЕПТИН	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Аппетит ↑ Термогенез/потребление энергии ↑ Окисление ЖК Активация AMPK в мышцах и печени 	СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ЖК)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Продукция глюкозы печенью ↓ Поглощение глюкозы Стимуляция накопления производных метаболитов ЖК в мышцах и печени
АДИПОНЕКТИН	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Окисление ЖК в мышцах и печени ↓ Высвобождение глюкозы печенью ↑ Поглощение глюкозы мышцами Активация AMPK&PPARα в мышцах и печени Противовоспалительный эффект 	TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> Стимулятор липолиза адипоцитов ↑ Уровень циркулирующих ЖК ↓ Экспрессия GLUT4 Провоспаление Ингибирование продукции адипонектина
		IL-6	<ul style="list-style-type: none"> Стимулятор липолиза адипоцитов ↑ Уровень циркулирующих ЖК Провоспаление
		РЕЗИСТИН	<ul style="list-style-type: none"> Понижение глюкозотолерантности Усиливает ИР Ингибитор дифференцировки адипоцитов

Сокращения: AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; GLUT4 – переносчик глюкозы 4; PPARα – пероксисимильный, активируемый пролиферацией рецептор альфа

Факторы, обладающие про- и антигипергликемическим действием



К адипокинам с антигипергликемическим действием (зеленые стрелки на рис.) относятся: лептин, адипонектин, оментин и висфатин. Резистин, TNF-α, IL-6, RBP-4 имеют тенденцию к увеличению уровня глюкозы (красные стрелки) и, вероятно, секретируются клетками-неадипоцитами жировой ткани.

Наиболее изученными адипокинами являются TNF-α, лептин и адипонектин. TNF-α рассматривают как медиатор ИР при ожирении. Адипонектин, который преимущественно синтезируется в жировых клетках в количествах, существенно превышающих уровень других цитокинов, обладает высокой биологической активностью. Недостаток адипонектина ведет к развитию ИР, ожирения, СД 2 типа, а также АС. Можно утверждать, что адипонектин является связующим звеном между этими состояниями. Кроме этого, большое влияние на развитие МС оказывают маркеры нежирового происхождения, такие как грелин, глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) и многие другие. Представленные ранее данные о метаболических эффектах адипокинов свидетельствуют о том, что нарушение их секреции ответственно за переход от «физиологической» к «патологической» ИР. Перечень адипокинов непрерывно пополняется, появление новых гормонов открывает перспективы для дальнейших клинических исследований.

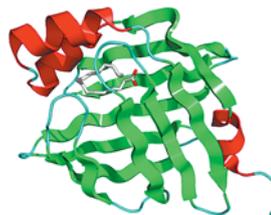
Апелин

Апелин (физиологически активная форма – апелин 36) секретируется жировыми клетками, причем в стадии их созревания в больших количествах по сравнению с дифференцированными адипоцитами. Апелин также синтезируется в разнообразных органах и тканях, таких как сердце,

легкие, почки, пищеварительный тракт, мозг, надпочечники, эндотелий. Наибольшая секреция и уровень апелина в плазме крови наблюдаются в случае ожирения, ассоциированного с гиперинсулинемией. В меньшей степени повышение секреции апелина детерминировано такими факторами, как масса жировой ткани или высокожировая диета. Секреция апелина угнетается при голодании и вновь увеличивается при последующем приеме пищи. Наконец, показано, что инсулин непосредственно регулирует секрецию апелина жировыми клетками, предположительно за счет контроля экспрессии его генов. В крови больных ожирением повышен как уровень инсулина, так и апелина, причем эти параметры строго коррелируют между собой. Отсюда можно сделать вывод, что инсулин способен контролировать секрецию апелина и влиять на его метаболизм через опосредованные эффекты.

Апелин также действует как медиатор сердечно-сосудистого контроля, включая артериальное давление (АД) и скорость тока крови. Он является одним из самых сильных из известных стимуляторов сокращения сердца и играет роль в обновлении сердечной ткани. Уровень апелина повышен в левом желудочке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов с хроническим заболеванием печени.

Адипоцитный белок, связывающий жирные кислоты 4 (AFABP4)



Адипоцитный FABP4 (adipocyte fatty acid binding protein 4, AFABP) – член семейства внутриклеточных белков с м.м. 15 кДа, связывающих длинные

цепи ЖК. AFABP4 играет важную роль в развитии МС. Он синтезируется в адипоцитах и осуществляет транспорт липидов внутри клетки (перенос ЖК через вне- и внутриклеточные мембраны).

Также FABP4 экспрессируется в макрофагах, модулируя воспалительный ответ. В экспериментальной модели на мышах было показано, что дефицит общего или макрофаг-специфического FABP4 обеспечивает эффективную защиту от АС. А направленные мутации гена FABP4 (aP2) у мышей,

больных ожирением, приводят к защите от инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Висфатин

Висфатин – адипокин, продуцируемый висцеральными адипоцитами. Введение рекомбинантного висфатина действует на инсулиновый рецептор аналогично инсулину. Уровень висфатина возрастает пропорционально степени ожирения. По механизму действия он является пре-В-клеточным специфическим фактором, обладающим инсулиномиметической активностью. Ряд исследователей полагают, что изучение эффектов висфатина откроет новые возможности в лечении ИР. Возможно, эта молекула станет ключом к решению проблемы лечения СД 1 и 2 типов.

Обестатин

Обестатин (от английского obesity – ожирение) – недавно открытый пептид желудка, подавляющий чувство голода. Является родственным белком грелина и образуется из общего с ним предшественника в кишечнике. В литературе известен как «антигрелин». В экспериментах на крысах было выявлено, что обестатин в два раза понижает аппетит у подопытных грызунов, и, как следствие, они снижают количество потребляемой пищи и теряют около одной пятой от общей массы тела. Возможно, в будущем будет разработан препарат на основе обестатина, который можно будет применять для подавления аппетита в виде инъекций или назального спрея.

Цинк-альфа-2-гликопротеин (ZAG, ZA2G)

ZA2G – гликопротеин массой 41 кДа, относящийся к семейству иммуноглобулинов и участвующий в липидном метаболизме. ZA2G представлен в большинстве биологических жидкостей человека, а также в некоторых органах и тканях: жировой, простате, трахее, бронхах, легких, ЖКТ, печени, почках и др. ZA2G работает как мобилизирующий жировой фактор, индуцирующий липолиз в адипоцитах, он играет важную роль в утилизации липидов и сокращении объема жировой ткани. В адипоцитах человека экспрессия ZA2G регулируется TNF-α.

Гиперэкспрессия ZA2G наблюдается в злокачественных опухолях молочной железы, проста-

ты, легких и мочевого пузыря. Также ZA2G играет роль в развитии диабетической нефропатии и нарушении продукции меланина. ZA2G рассматривается как перспективное средство в терапии ожирения и истощения.

Пептид PYY

PYY (пептид тирозин-тирозин) является гормоном, регулирующим аппетит. PYY синтезируется в кишечнике и попадает в циркуляцию после приема пищи. Обнаружено, что он уменьшает аппетит. Основная форма и циркулирующего и запасаемого PYY – PYY3-36, который является N-терминальным концом полной формы пептида. Как и лептин, этот белок проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на ядро гипоталамуса, стимулируя нейроны, от которых зависит чувство насыщения, ингибируя нейроны, которые стимулируют пищевую активность. Было показано, что у лиц с ожирением отмечаются низкие эндогенные уровни PYY. У людей с большим избыточным весом синтез этого гормона в среднем снижен примерно на 30%. Введение PYY и тучным, и здоровым людям приводило к значительному снижению потребления пищи, что может быть использовано в разработке новых методов лечения ожирения.

Уже сейчас очевидно, что PYY как средство уменьшения аппетита имеет преимущество перед ранее открытыми биологически активными веществами аналогичного действия. Часть из них обладает лишь кратковременным эффектом, другие, хотя и снижают аппетит, но не препятствуют затем «компенсации» сэкономленных калорий, а некоторые – как, например, хорошо известный лептин, оказывают нужный эффект только после очень длительного приема. PYY имеет долговременный эффект без «компенсации» калорий.

Нейропептид Y

Нейропептид Y (пептид-тирозин) выделен в начале восьмидесятых годов как представитель семейства панкреатических пептидов. Обнаружен также в гипоталамической и кортикальной областях мозга. Имеет отношение к регуляции пищевого и сексуального поведения, а также к неврологическим и психическим нарушениям у человека. Гипоталамический нейропептид Y яв-

ляется мощным стимулятором пищевой активности. Избыточная секреция нейропептида Y в ядре воронки – одна из возможных причин ожирения, обусловленного гипоталамическим синдромом. Нейропептид Y усиливает потребление пищи, т.к. вызывает чувство голода, действуя на гипоталамические центр насыщения и центр голода. Кроме того, нейропептид Y понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус, а также нарушает половую функцию. При проведении экспериментов на мышах было продемонстрировано, что введение нейропептида Y в абдоминальную зону мышей также приводит к избирательному отложению жира в области живота и появлению всех симптомов метаболического синдрома: резистентности тканей к инсулину, повышению АД, развитию воспалительных реакций. В то же время введение ингибитора данного нейротрансмиттера блокировало механизм положительной обратной связи и предотвращало развитие его эффекта даже в стрессовой ситуации.

Преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1)

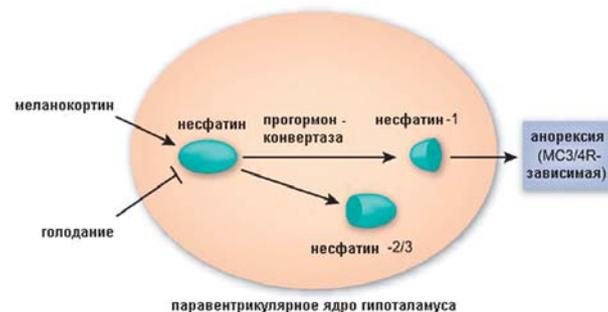
Pref-1, в первую очередь, известен как ингибитор дифференцировки адипоцитов. В литературе данный белок встречается под множеством названий (DLK-1, pG2, FA и др.). У человеческого эмбриона Pref-1 экспрессируется в большом количестве клеток: гепатоцитах, поджелудочной железе, респираторных эндотелиальных клетках, клетках яичников и семенников и т.д. Повышенные уровни Pref-1 выявляются в сыворотке и моче, в амниотической жидкости во время второго триместра беременности. Десятикратное увеличение концентрации Pref-1 обнаруживается у пациентов с поражением почек.

Несфатин-1

Несфатин вырабатывается в области гипоталамуса, контролирующей пищевую деятельность, и является прогормоном, который расщепляется конвертазой с образованием несфатина-1 и несфатина-2/3. Хотя рецептор несфатина до сих пор не известен, уровень этого фактора увеличивается под действием меланокортинов. Паравентрикулярные ядра гипоталамуса (PVN) являются главным местом экспрессии меланокортиновых рецепторов (MC3/4R).

В 2006 г. японские ученые показали, что несфатин-1 отвечает за регуляцию аппетита и рост жировой ткани. Избыток этого фактора в мозге приводит к потере аппетита, чувству насыщения, а также к уменьшению массы тела. Недостаток – приводит к обратным эффектам. Внутримозговые инъекции несфатина-1 крысам уменьшают количество съедаемой пищи на 60% по лептин-независимому механизму. Продолжительная инфузия несфатина-1 приводит к уменьшению приема пищи и снижению прибавки веса у крыс, при этом масса подкожного и брыжеечного жира сокращается на 20%. Согласно предварительным результатам, периферическое введение белка также эффективно подавляет аппетит. Возможно, уже в ближайшем будущем несфатин-1 станет терапевтической мишенью при лечении ожирения.

Регуляция и функции несфатина в контроле питания



Чемерин

Чемерин является недавно открытым хемоаттрактантом. Он секретируется как неактивный белок-предшественник с массой 18 кДа. Чемерин в избытке присутствует в асцитной жидкости у пациентов с раком яичников и в синовиальной жидкости пациентов с артритом.

Передача сигналов чемерина осуществляется через хемокиноподобный рецептор 1 (CXCR1, ChemR23). Экспрессия мРНК как чемерина, так и его рецептора резко увеличивается во время дифференцировки преадипоцитов в адипоциты. Чемерин индуцирует фосфорилирование регуляторной киназы 1/2 (ERK 1/2), а также липолиз в дифференцированных адипоцитах и клетках 3T3-L1, стимулируя внутриклеточное высвобождение

дение кальция и ингибируя накопление цАМФ. Разрушение чемерина оказывает влияние на адипогенез *in vitro*, при этом регуляция экспрессии генов и липолиз в зрелых адипоцитах играют большую роль в метаболизме жиров и углеводов, и, возможно, в модуляции чувствительности к инсулину. Локальная продукция чемерина регулирует адипогенез, и через его рецептор или, возможно, через какой-то другой рецептор, модулируются разнообразные функции зрелых адипоцитов. Адипоциты, выделенные из жировой ткани, содержат высокие уровни мРНК чемерина. Кроме того, показана существенная экспрессия чемерина в стромальных сосудистых клетках, что говорит о возможной роли данного белка в других клетках.

Чемерин необходим на ранних стадиях дифференцировки адипоцитов (адипогенеза). Показано, что чемерин и его рецептор играют очень важную роль в регуляции образования белой жировой ткани в норме и при патологии.

Роль чемерина и CMKLR1 в адипогенезе



- Стадия 1 – чемерин и CMKLR1 сильно экспрессируются в адипоцитах
- Стадия 2 – чемерин секретируется или в активной форме или быстро разрушается под действием внеклеточных протеолитических ферментов.
- Стадия 3 и 4 – чемерин и CMKLR1 необходимы для оптимальной дифференцировки и регуляции экспрессии адипоцитных генов, вовлеченных в метаболизм жиров и углеводов.
- Стадия 5 – чемерин может быть посредником между CMKLR1-макрофагами и адипоцитами.
- Стадия 6 – активация внутриклеточного сигнала ERK 1/2 при обработке адипоцитов чемерином доказывает аутокринный/паракринный механизм. Однако нельзя исключить присутствие дополнительных рецепторов или дополнительных эндогенных лигандов для CMKLR1.
- Стадия 7 – полученные данные говорят о возможной роли чемерина в системном метаболизме.

Галанин

Галанин – это пептид, содержащий 30 аминокислотных остатков. Первоначально галанин был выделен из гипофиза и толстой кишки. Галанин – нейропептид, маркер функции нервной ткани. Синтезируется в центральной и периферической нервной системе, ингибирует секрецию трансммиттеров из нейронов, влияет на сокращение гладких мышц в ЖКТ и мочеполовой системе, контролирует функции оси гипоталамус-аденогипофиз, секрецию поджелудочной железы и желудка. Играет трофическую роль в нервной системе, улучшая выживаемость нейронов после повреждения, является нейропротектором. Галанин повышает пищевое потребление и усиливает анальгетические свойства опиатов.

Пропропротеинконвертаза-9 (PCSK9)

PCSK9 – недавно открытый циркулирующий белок, участвующий в регуляции липидного обмена. PCSK9 обычно блокирует рецепторы печени, принимающие участие в утилизации липопротеинов низкой плотности. Недостаток белка PCSK9 у испытуемых мышей усиливал способность рецепторов печени захватывать из крови больше ЛПНП и тем самым снизить содержание ХС. У этой категории мышей уровень ХС сыворотки крови снижался почти наполовину по сравнению с мышами без изменений в гене белка PCSK9. Ранее было показано, что у людей с одной из мутаций в гене PCSK9 уровень ХС снижен на 40%. Другая мутация в этом же гене ассоциирована с редкой формой наследственной гиперхолестеринемии. При второй форме мутации PCSK9 наблюдается повышенная активность фермента, что приводит к снижению уровня LDL-рецептора, и, таким образом, ХС хуже распознается и хуже усваивается клетками. Предполагается, что белок PCSK9 может стать мишенью для разработки нового поколения лекарств, предназначенных для снижения уровня ХС.

Рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE)

RAGE – мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащий семейству иммуноглобулинов. RAGE вовлечен в не-

сколько патологических процессов, включая СД, болезнь Альцгеймера, системный амилоидоз и рост опухолей. RAGE может также быть посредником ряда физиологических функций, таких как рост нейронов, выживание, регенерация, а также играет роль в провоспалительных реакциях. RAGE активно экспрессируется в ходе развития, особенно центральной нервной системы. Также он в небольшом количестве экспрессируется в дифференцированных клетках, таких как эндотелиальные и гладкомышечные, моноклеарные фагоциты, перicyты, нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты. Лиганды RAGE включают в себя конечные продукты гликозилирования (AGE), амилоид- β (A β), HMG-1 (также известный как амфотерин) и несколько членов суперсемейства белков S100.

RAGE был изначально охарактеризован по его возможности связывать AGE, образованные в результате неферментативного гликозилирования и окисления белков и липидов. Существует много доказательств того, что AGE/RAGE взаимодействия играют роль в патофизиологии СД. При этом заболевании нарушается соотношение AGE/RAGE в кровеносных сосудах, моноцитах и подоцитах. Блокировка активации RAGE специфическими антителами супрессирует сосудистую гиперпроницаемость, развитие АС бляшек и повышает эффективность лечения больных диабетом грызунов. У больных СД мышей при дефиците RAGE отсутствуют признаки нефропатии, включая рост мезангиального матрикса и утолщение гломерулярной базальной мембраны. Наоборот, трансгенная гиперэкспрессия RAGE приводит к обострению диабетической нефропатии и ретинопатии. Рецепторы продуктов гликозилирования составляют суперсемейство молекул, которое включает и рецептор бета-амилоидного белка. Увеличение уровня белков данного семейства наблюдается в отделах мозга, пораженных болезнью Альцгеймера, а рецептор β -амилоида *in vitro* вовлечен в стрессовые реакции с образованием активных форм кислорода и активирует сигнальные пути по механизму обратной связи. Предположительно, эти рецепторы могут стать очередной мишенью при терапии болезни Альцгеймера[•].

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)

Выделенный из мозга BDNF является самым распространенным из всех нейротрофинов в мозге и в других органах. BDNF воздействует на нервную систему, в том числе на рост и репарацию нейронов, их дифференцировку, работу синапсов. Также было показано, что данный нейротрофин оказывает влияние на поведение при питании. Гетерозиготные мыши с одной функциональной аллелью BDNF и мыши, у которых ген BDNF был удален в возбуждающих мозговых нейронах, обладали фенотипом с повышенной двигательной активностью. Кроме того, центральное и периферическое влияние BDNF приводит к снижению потребления пищи, повышению расхода энергии и приводит к ГИ и гипергликемии при диабете у *db/db* мышей. Кроме того, BDNF и его тирозинкиназный рецептор экспрессируются в гипоталамических ядрах, вовлеченных в регуляцию поведения при питании.

Более низкий уровень BDNF в сыворотке наблюдается у женщин, страдающих нервной анорексией (AN) или нервной булимией (BN) (как до лечения, так и после). Обнаружено, что снижение концентрации BDNF более явно при AN, чем при BN, а уровень сывороточного BDNF отрицательно коррелирует с депрессивными состояниями. Концентрация BDNF значительно снижена у лиц с весом ниже нормы, найдена четкая положительная корреляция между уровнями сывороточного BDNF и индексом массы тела. Еще одно исследование показало, что пониженный уровень циркулирующего BDNF истощенных AN пациентов не восстанавливается даже при частичном наборе веса.

Ингибитор активации плазминогена 1 типа (PAI-1)

Жировые клетки секретируют тканевой фактор и PAI-1, влияющие на гемостаз и фибринолитическую систему. PAI-1 первично тормозит фибринолиз и, кроме того, опосредованно участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез. Синтез PAI-1 в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани. Уровень PAI-1 в плазме крови повышен при ожирении и ИР, прямо коррелирует

[•] см. главу «Маркеры нарушений нервной системы» стр. 616

с выраженностью МС и является предиктором СД 2 типа и ССЗ. При висцеральном ожирении уровень PAI-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы жировой ткани. Снижение веса, равно как и повышение чувствительности к инсулину, под влиянием метформина или глитазонов понижает уровень PAI-1 в крови. Мыши с дефектом секреции PAI-1, несмотря на высокожировую диету, имеют сниженный вес, повышенный энергетический расход, улучшенную толерантность к глюкозе и высокую чувствительность к инсулину. Таким образом, PAI-1 может участвовать в развитии ожирения и ИР и быть связующим звеном как между этими состояниями, так и ССЗ.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС)

Многие протеины РАС синтезируются жировыми клетками: ренин, ангиотензины I и II, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Наряду с известной ролью РАС в развитии артериальной гипертензии, также установлено ее значение для жировой ткани и энергетического метаболизма. Ангиотензин II стимулирует рост и дифференцировку адипоцитов, усиливает липогенез и угнетает липолиз, активизирует глюконеогенез и гликогенолиз. В жировой ткани ангиотензин II связывается с рецепторами адипоцитов, а также с рецепторами стромы и нервных окончаний, и тем влияет не только на метаболизм жировой ткани, но и на кровообращение в ней и реакцию на нервные импульсы. Кроме того, РАС в жировой ткани регулирует секрецию простаглицлина, NO, PAI-1 и лептина. Изменения РАС могут способствовать ожирению и развитию ИР.

Миостатин

Миостатин принадлежит к суперсемейству трансформирующих факторов роста β (TGF- β). Активация миостатина осуществляется в результате расщепления пропептида протеазами типа катепсина D. Миостатин ограничивает рост мышечной и меняет количество жировой ткани у людей. Было обнаружено, что мыши, мутантные по данному гену, значительно крупнее, чем здоровые особи, и характеризуются значительным увеличением массы скелетных мышц, гиперплазией и

гипертрофией. Так, системная гиперэкспрессия миостатина у мышей в течение двух недель приводит к потере свыше 30% общей массы тела и 50% по мышечной массе, то есть картина практически идентичная синдрому кахексии у человека. Введение ингибиторов миостатина (пропептида или фоллистатина) значительно замедляет потерю мышечной массы при повышенном уровне миостатина. Кроме того были идентифицированы мутации в гене миостатина у выведенных пород крупного рогатого скота с «удвоенным объемом мышц». Увеличенная экспрессия миостатина наблюдалась у ВИЧ-инфицированных мужчин с деградацией мышц после продолжительного постельного режима и у пожилых мужчин и женщин с быстрой деградацией мускулатуры.

Васпин

Васпин (висцеральный адипоспецифичный серпин, серпин A12) – это адипокин, член семейства ингибиторов сериновых протеаз. Данный белок обнаруживает 40% гомологию с α 1-антитрипсином. ДНК васпина была выделена из белой жировой ткани крысы с абдоминальным ожирением и СД 2 типа. Экспрессия и уровни васпина в сыворотке нормализовались при лечении инсулином. Эти данные позволяют предположить, что васпин оказывает инсулин-стимулирующий эффект, направленный на белую жировую ткань при ожирении. Индукция экспрессии мРНК васпина человека в жировых тканях регулируется BMI и может быть связана с особенностями ожирения, ИР и метаболизмом глюкозы. Уровень циркулирующего васпина значительно понижается при лечении инсулином пациентов СД 2 типа.

RELM

Недавно обнаружена связь между астмой и ожирением. Получены новые данные о работе одного из генов, известного как RELM- β (резистин-подобная молекула β), который кодирует вещество, вызывающее у мышей резистентность к инсулину и ожирение, а также развитие бронхиальной астмы. Эти результаты свидетельствуют о том, RELM – цитокин, связанный и с инсулинорезистентностью, и активно участвующий в иммунологических реакциях, приводящих к развитию астмы.

Кокаин и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART)

CART широко экспрессируется в ЦНС (в особенности в гипоталамусе) и ПНС. CART имеет высокую межвидовую консервативность, что говорит об очень важной его роли у млекопитающих. Белки CART выполняют важные функции в регуляции гомеостаза энергии. Экспрессия CART в гипоталамусе регулируется несколькими периферическими факторами, включая адипозный гормон – лептин. Несколько исследований показали, что интрацеребровентрикулярное введение CART

(55-102) сокращает аппетит и стимулирует расход энергии. Эксперименты на животных продемонстрировали, что нокаутированные по CART мыши имеют значительное повышение потребления пищи, веса тела и массы жира по сравнению с нормальными мышами, находящимися на диете с высоким содержанием жиров. Предполагается, что CART является эндогенным ингибитором уровня потребления пищи. С другой стороны, он может играть противоположную роль, т.к. введение CART (55-102) в специфичное гипоталамическое ядро приводит к повышению аппетита, и увеличению количества потребляемой пищи.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
BMS816FF	Bender Medsystems	Набор для определения 9 маркеров ожирения методом проточной цитометрии 9plex (sCD40L, sICAM-1, IL-6, лептин, MCP-1, MPO, OPG, резистин, sTNF-R1), 96
749-2310	DBC	Лептин человека, 96
194-0021	BCM Diagnostics	Растворимый рецептор лептина (LSR), 96
S-1272	BCM Diagnostics	Пептид YY, 96 (без экстракции)
S-1346	BCM Diagnostics	Нейропептид Y, 96
191-0161	BioVendor	Резистин, 96
479-3370	BCM Diagnostics	Грелин (в плазме), 96
S-1224	BCM Diagnostics	Грелин (в сыворотке, плазме), 96 (без экстракции)
S-1284	BCM Diagnostics	Обестатин, 96 (без экстракции)
EK-003-53	BCM Diagnostics	Белок Агоути, 96
191-0371	BioVendor	Фетуин-А (Alpha2-HS Glycoprotein, AHSG), 96
K 6110	Immundiagnostik	Ретинол-связывающий белок, 96
КНР0081	BCM Diagnostics	Ретинол-связывающий белок-4, 96
195-0231	BioVendor	Адипонектин, 96
EIA-VIS-1	BCM Diagnostics	Висфатин, 96
191-0362	BCM Diagnostics	Адипоцитный FABP (FABP4), 96
191-0931	BCM Diagnostics	Цинк альфа 2 гликопротеин, 96
900-058	BCM Diagnostics	Фрагмент компонента комплемента C3a des Arg, 96
10-1106	Mercodia	Аполипопротеин А Apo(a) ELISA, 96
RSHAKHB48R	BCM Diagnostics	Аполипопротеин В-48, 96
442-0042	Biomedica	Окисленные липопротеины низкой плотности (Oxidized LDL), 96
HK315	HBT	LPS-связывающий белок (LBP), 192
HK314	HBT	Белок, увеличивающий проницаемость (BPI), 192
RSCYK160R	BCM Diagnostics	Глюкагоноподобный пептид 1, 96 (без экстракции)
S-1349	BCM Diagnostics	Глюкагон, 96
K 1012	Immundiagnostik	Миостатин, 96

Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
EIA-APC-1	BCM Diagnostics	Апелин С, 96 (без экстракции)
DPRF10	BCM Diagnostics	Преадипоцитарный фактор 1, 96
EIA-CART-1	BCM Diagnostics	CART (кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт), 96 без экстракции
DRG00	BCM Diagnostics	sRAGE, рецептор конечных продуктов гликозилирования, 96
RD191136200R BioVendor		Чемерин, 96
DPC900	BCM Diagnostics	Пропротеин конвертаза-9, 96
S-1347	BCM Diagnostics	Галанин, 96 (без экстракции)
DBD00	BCM Diagnostics	Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), 96
EIA-NES-1	BCM Diagnostics	Несфатин-1, 96 (без экстракции)
TC12075	Technoclone	Ингибитор активации плазминогена 1 типа (PAI-1), 96
EIA-VAP-1	BCM Diagnostics	Васпин, 96 (без экстракции)
EIA-RELA-1	BCM Diagnostics	RELM-альфа, 96 (без экстракции)
S-1323	BCM Diagnostics	Аларин, 96